Di
Yale Medical Library

Ueber

Elimination

subcutan applicirter Arzneimittel

durch die

Magenschleimhaut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt

der hohen medicinischen Facultät zu Göttingen

von

Karl Leineweber

approb. Arzt

aus Teistungen.

Duderstadt,

Druck von Gerlach & Haensch.

1883.

Ueber

Elimination

subcutan applicirter Arzneimittel

durch die

Magenschleimhaut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt

der hohen medicinischen Facultät zu Göttingen

von

Karl Leineweber

approb. Arzt

aus Teistungen.

Duderstadt,

Druck von Gerlach & Haensch,

1883.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0211

Seinen Vettern, dem Oberstabsarzt Herrn Dr. med. Hermann Leineweber, Chef- und Regimentsarzt im 2. Hess. Infant.-Regt. № 82 zu Göttingen, den practischen Aerzten, Herrn Dr. med. Karl Leineweber zu Duderstadt und Herrn Dr. med. Christoph Kleineberg zu Hieboldehausen.

Der Verfasser.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden im hiesigen pharmacologischen Institute auf Veranlassung und unter Leitung des Directors, Herrn Professor Marmé, angefertigt, und sage ich demselben für den mir geleisteten gütigen Beistand meinen innigen Dank.

Von einzelnen anorganischen Arzneimitteln ist experimentell nachgewiesen, dafs sie nach äufserer Einreibung oder nach subcutaner oder parenchymatöser Injection oder nach Application per Clysma oder Infusion in eine Vene von der Magenschleimhaut in den Magen secernirt werden. So ist es von Tartarus stibiatus bekannt, dafs es nach Einreibung in die Haut resorbirt und von der Magenschleimhaut secernirt wird. Unter dem Einfluſs des sauren Magensaftes erregt es sogar unter Umständen ausgedehnte Gastritis.

Jod wird, wie Edmund Rose (Virchows Archiv 1866 Bd. 35 p. 12) am genauesten dargethan hat, nach Injection in Eierstockcysten hauptsächlich in den Magen ausgeschieden. Dafs es auch nach subcutaner Anwendung und nach Einverleibung per anum in dem Magen gefunden wird, ist von verschiedenen Seiten mitgetheilt worden. Es scheint aber, wenn nicht allzu grofse Dosen angewendet werden, nur sehr spärlich in den Magen überzutreten. Wenigstens sprechen einzelne Experimente, auf die wir zum Schlusse zurückkommen, nicht für die von Rose vertretene Anschauung, die übrigens auch schon von Böhm und Berg bestritten wird. (Anh. f. exp. Path. und Pharm. 1876 V. S. 328.)

Ob auch organische Arzneimittel und Gifte nach subcutaner Injection oder nach Infusion in die Blutbahn im Magen erscheinen, ist experimentell kaum verfolgt. Nachdem aber Prof. Marmé den rasch erfolgenden Uebergang von Morphin in den Magen nach subcutaner Injection beobachtet hatte, schlug mir derselbe vor, die Frage nach dem Verhalten der wichtigsten Pflanzenbasen und einiger anderer Arzneimittel in dieser Richtung hin genauer zu verfolgen.

1. Morphinsalze.

Während in neuer Zeit ganz im Widerspruch mit den Untersuchungen von Dragendorff und Kauzmann der Uebergang un-

zersetzten Morphins in den Harn von verschiedenen Seiten bestritten wurde, hat Prof. Marmé in zahlreichen Versuchen, die er bei Menschen und Thieren ausführte, fast immer Morphin im Harn nachzuweisen vermocht, selbst wenn nur 0,01—0,015 Morphin. hydrochloric. innerlich oder subcutan einverleibt war. Wie er, haben auch andere Untersucher bei Morphinisten Morphin in den Darmausleerungen reichlich gefunden, einzelne sogar nur in den Faeces und nicht im Harn. So hat Dr. E. Vogt (Archiv d. Pharmac. 1875 Th. 3 Bd. 7 S. 23—26) den neutral reagirenden, penetrant riechenden und sedimentirenden Harn eines 60jährigen Patienten untersucht, der an beiden Beinen gelähmt und völlig erblindet war, ferner in Folge fortgesetzten Gebrauchs von Silbersalpeter eine aschgraue Hautfarbe hatte und nur auf Anwendung von Klystieren jeden 4. Tag eine Darmentleerung erzielte. Obgleich der Kranke seit etwa 5 Jahren täglich eine Mixtur, welche 1,3 Morphin enthielt, verbrauchte und aufserdem alle 2 Tage 2 g. Morphin. hydrochloric. subcutan injicirte, wurde im Harn kein Morphin gefunden. Dagegen konnte aus den Faeces das Morphin in quantitativ bestimmbarer Menge extrahirt werden. Dafs dieser Fall gar nichts gegen die Ausscheidung des Morphins durch den Harn beweist, ist leicht ersichtlich, da hier bei einem an Rückenmarksleiden schwer darniederliegenden Patienten die Harnsecretion jedenfalls in hohem Grade alterirt war und deshalb in keiner Weise mafsgebend sein konnte für die normalen Secretionsvorgänge. Es bleibt durchaus fraglich, ob in diesem Fall das subcutane Morphin durch Leber und Galle in den Darm gelangt ist oder ob es neben diesem Wege auch etwa direct in den Darm secernirt und aufserdem vielleicht auch zum Theil erst in den Magen und von hier aus im Verein mit dem nicht resorbirten, intern verbrauchten Morphin in den Darm befördert war. Um die Möglichkeit des letzteren Weges zu erweisen, habe ich folgende Versuche an Hunden angestellt.

I. Experiment.

Ein Rattenfänger von 4050 g. Körpergewicht wurde einige Tage ausschliefslich mit Pferdefleisch gefüttert und nachdem er 24 Stunden gehungert hatte, am 19. Februar zum Versuch benutzt. Vor Beginn desselben wurden 8—9 Herzactionen in 5 Secunden gezählt.

Das auf den Rücken gelegte Thier erhielt Morgens 9 Uhr 40 Min. subcutan 0,6 g. Morphin. hydrochloric. hypodermatisch an verschiedenen Stellen injicirt. Dann wurde eine Schlundsonde per os in den Magen

eingeführt, dieselbe am äufsern Ende mit einem kurzen Kautschukschlauch versehen, in welche die Kanüle einer Spritze genau pafste und etwa 200—300 g. lauwarmes Wasser 10 Minuten nach der subcutanen Injection in den Magen gespritzt und nach kurzem Verweilen wieder entleert. 10 bis 15 Minuten später wurde eine gleiche Ausspülung vorgenommen und dieselbe in Zwischenräumen von 10—15 Minuten noch 6 Mal wiederholt.

Diese 8 Ausspülungen wurden darauf vereinigt und da sie bereits sauer reagirten auf dem Wasserbade eingeengt. Der Rest, etwa der 20. Theil der ganzen Flüssigkeit, wurde nach völliger Abkühlung vorsichtig mit Spiritus von 0,83 sp. Gew. versetzt bis eine geklärte Probe durch weiteren Zusatz sich nicht mehr trübte. Nach 24stündigem Stehen wurde filtrirt, das Filter gut nachgewaschen mit Spiritus und das Filtrat nebst Waschflüssigkeit wiederum auf dem Wasserbad eingeengt bis aller Spiritus verdunstet war. Der Rückstand wurde durch ein kleines angefeuchtetes Filter in einen Scheidetrichter filtrirt und das Filtrat wurde darauf wiederholt mit heifsem Amylalcohol geschüttelt. Nach Entfernung des letzteren die wässerige Flüssigkeit in einem Becher auf dem Wasserbad erwärmt, mit Ammoniak vorsichtig alkalisch gemacht und dann wiederum im Scheidetrichter mit Amylalcohol von 80°—90° C. wiederholt geschüttelt. Der getrennte Amylalcohol mit heifsem Wasser, welchem etwas Salzsäure zugesetzt war, im Scheidetrichter anhaltend geschüttelt und nach Trennung der wässerigen Schicht der Amylalcohol mit neuen Portionen warmen Wassers geschüttelt, bis dieselben nicht mehr sauer reagirten. Die vereinigten wässerigen Flüssigkeiten wurden auf dem Wasserbade wiederum eingeengt, dann wiederholt mit Amylalcohol geschüttelt, nach Trennung des letzteren vorsichtig alkalisch gemacht und wiederum mit heifsem Amylalcohol zweimal anhaltend geschüttelt. Dieser letztere Amylalcohol wurde schliefslich in 3 kleinen Porzellanschälchen verdunstet. Die eine Portion ergab ganz exquisit die Fröhde-Buckingham'sche Reaction mit Schwefelsäure, welche 5 Mgr. Ammoniummolybdänat im Cc. enthielt; die zweite Portion gab ganz sicher die von dem verstorbenen Professor August Husemann angegebene Reaction und die dritte reducirte ganz deutlich Jodsäure. Der Uebergang von Morphin in den Magen nach subcutaner Injection war damit ganz sicher erwiesen.

Am nächsten Tage erhielt dasselbe Thier subcutan eine tödtliche Dosis. Bekanntlich gelten im Allgemeinen 0,2 g. eines Morphinsalzes pro Kilo Thier als tödliche Dosis für einen Hund. Dem Thiere wurden dem entsprechend 0,8 g. Morphin. hydrochloric. unter die Haut ge-

spritzt und der Magen, so wie gestern, 7 mal ausgespült. Auch in diesen vereinigten Flüssigkeiten gelang der Nachweis von Morphin.

Am darauf folgenden Tage wurde der Hund Morgens früh todt aufgefunden. Es wurde der Magen über der Cardia und ebenso unterhalb der Pylorus doppelt unterbunden, herausgenommen, abgespült, dann geöffnet und nun die Schleimhaut mit warmem Wasser gut abgewaschen. Dieses Waschwasser enthielt gleichfalls Morphin.

2. Experiment.

Ein Hund von 9400 g. Körpergewicht. der seit 28 Stunden gehungert hatte, wird auf den Rücken gelegt; bekommt subcutan 0,96 g. Morphin. hydrochloric. in 4 pc. Lösung. Zehn Minuten später wird der Magen, wie im ersten Experiment ausgespült, Mittags 12 Uhr 55 Minuten.

Die aus dem Magen ausgelaufene Flüssigkeit beträgt etwa 200 g. wird mit I bezeichnet und für sich allein untersucht. Um 1 Uhr 1 Min. werden dem Thiere noch 0,24 g. desselben Morphinsalzes subcutan injicirt. Gegen 1 Uhr 10 Minuten wird der Magen zum zweiten Male ausgespült und das gewonnene Spülwasser № II gleichfalls für sich allein untersucht. Um 1 Uhr 18 Minuten erhält das Thier nochmals 0,24 g. Morphin. hydrochloric. subcutan injicirt. Gegen 1 Uhr 20 Minuten wird der Magen zum dritten Male ausgespült und auch diese Portion III untersucht. Ebenso wird um 1 Uhr 35 Minuten der Magen ausgespült und die Portion IV ebenso wie die um 1 Uhr 45 Minuten erhaltene Portion V und die gegen 1 Uhr 55 Minuten erlangte Portion VI jede für sich untersucht. Um 2 Uhr erhält das Thier subcutan noch 0,48 Morphin. hydrochloric. und stirbt gegen 5 Uhr 30 Minuten. Der herausgenommene Magen wird eröffnet und mit warmem Wasser sorgfältig abgewaschen. Dieses Waschwasser als Portion VII wie die vorhergehenden untersucht.

Während in № I nur Spuren von Morphin gefunden wurden, konnte in № II, III und IV Morphin mit Fröhde's und Husemann's Reagens ganz sicher constatirt werden. Bei № V blieb das Resultat zweifelhaft. № VI gab wieder ganz unzweifelhafte Reactionen und in № VII war jedenfalls reichlich Morphin enthalten.

2. Atropinsalze.

Dafs der mydriatisch wirkende Bestandtheil der Atropa Belladonna L. nach innerm Gebrauche von Belladonnapräparaten in den Harn

übergeht, hat viele Jahre vor Entdeckung des Atropins schon Runge im Jahre 1819 (De nova methodo veneficium Belladonnae, Daturae nec non Hyoscyami explorandi Jenae 1819) beobachtet. Es ist allgemein bekannt, dafs das fast gleichzeitig von Mein und von Geiger und Hesse zu Anfang der dreifsiger Jahre (Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. V, VI, VII) entdeckte Atropin nach innerer und externer Application sehr rasch in den Harn übergeht. Ob es auch auf anderen Wegen eliminirt wird, ist bisher nicht festgesetzt, da die von Meuriot (de la methode physiolog. en Therap. et de ses applications à l'etude de la Belladonne Paris 1868) supponirte Ausscheidung durch die Galle und die Haut nicht sicher begründet ist.

3. Experiment.

Ein Rattenfänger von 7520 g. Körpergewicht, welcher nach mehrtägiger Fütterung mit Fleisch vierundzwanzig Stunden gehungert hatte, wurde Morgens 10 Uhr 15 Minuten in der Rückenlage auscultirt. Er hatte in 5 Secunden 9—11 Herzactionen. Um 10 Uhr 35 Min. wurde ihm in wässeriger Lösung an verschiedenen Stellen im Ganzen 1,4 g. Atropin. sulfuricum subcutan injicirt. Zwei Minuten später war die Herzaction auf 21 Schläge in 5 Secunden gesteigert. Nachdem die Schlundsonde eingeführt war, wurde 10 Uhr 50 Minuten der Magen zum ersten Male mit lauwarmem Wasser ausgespült. Dieses Spülwasser wurde auf dem Wasserbade eingeengt. Wenige Tropfen des Rückstandes in den Conjunctivalsack einer Katze gebracht, erweiterten nach einiger Zeit die Pupille für die Dauer von mehreren Stunden. Um 11 Uhr zeigte sich die Herzaction bei stark ausgebildeter Verziftung auf 12 Herzschläge in 5 Secunden verlangsamt. Fünfzehn Minuten später wurde das Thier zu Tode chloroformirt. Nach Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle wurde der Magen über der Cardia und unterhalb des Pylorus doppelt unterbunden, herausgenommen, sorgfältig abgewaschen und alsdann eröffnet und die Schleimhaut in ihrer ganzen Ausdehnung mit lauwarmem Wasser gründlich abgespült. Das gesammelte Spülwasser wurde nach Dragendorff's Verfahren die gerichtlichchemische Ermittelung von Giften 1876 II. Aufl. S. 194) behandelt und mit dem schliefslich erhaltenen Ausschüttelungs-Rückstande zwei Proben angestellt. Ein Theil desselben wurde in möglichst wenig Wasser und etwas verdünnter Schwefelsäure gelöst und in den Conjunctivalsack einer Katze gebracht. Nach kurzer Zeit trat Erweiterung der Pupille ein, die am nächstfolgenden Tage noch deutlich ausgebildet

war. Der Rest des Rückstandes wurde mit etwas rauchender Salpetersäure übergossen und auf dem Wasserbade vorsichtig zur Trockne verdampft. Nach dem Erkalten bewirkte der Zusatz von etwas alcoholischer Aetzkalilösung die von Droscorides Vitali angegebene, schöne, violette Färbung, welche bald in Roth überging. (Orosi 1880 № 8 und Arch. d. Pharm. 1881 18 S. 308.)

3. Chininsalze.

Seitdem Pelletier und Caventon 1820 aus der Chinarinde das Chinin und Cinchonin dargestellt haben, sind aufserordentlich viele experimentelle Untersuchungen über die Wirkung und das Verhalten der Chininsalze im thierischen Organismus angestellt worden. Von diesen beschäftigt sich eine erhebliche Anzahl auch mit der Elimination des Chinins. Diese letzteren Experimente beginnen schon mit dem Jahre 1836 und alle bis in die neueste Zeit hinein stimmen darin überein, dafs die Chininsalze, welche intern oder subcutan einverleibt werden, bei Menschen und Thieren hauptsächlich durch den Harn aus dem Körper wieder herausgelangen. Wenigstens ist dies das Resultat der Arbeiten von Valée (Buchners Repert. 1836 II. R. 5. Bd. p. 381), Quevenne (Journ. d. Chin. med. 1838), Landerer (Buchners Rep. II. R. 5. Bd. und 25. Bd. 243), Diruf (Hist. Untersuch. ü. d. Chinoidin, Erlangen 1850), Dietl (Wiener med. Wochenschrift 1852, 47—50). Briquet (Traite therap. de quin. et de ses prêparations Paris 1853), Schwenger (Der Nachweis des Chinins im Harn, Bonn 1868), H. Thau (Ueber die zeitl. Ausscheidungsgröfse des Chinins etc. 1868 im 5. Bd. des Archiv für klin. Medicin V 505—517), G. Kerner (Beiträge zur Kenntnifs der Chininresorption in Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie II S. 206—243 1868). Dem zuletzt genannten Forscher verdanken wir auch den Nachweis, dafs das Chinin nur zum Theil unverändert, zum Theil aber als Dihodroxyl-Chinin im Harn erscheint. Aufser dem Harn enthalten auch andere Secrete Chinin. So hat Landerer l. c. das Alkaloid in den Thränen und im Schweifs aufgefunden. Derselbe konnte ebenso wie Briquet in der Milch säugender Frauen wenigstens geringe Spuren erkennen. In den Faeces und in der serösen Flüssigkeit hydropischer Ergüsse constatirten Landerer und Kerner Chinin. In dem Speichel von Hunden, welche subcutan Chinin erhalten hatten, konnten Thau und Jürgensen Spuren des Alcaloids darthun. Dagegen hat Bernatzik

(Wiener med. Wochenschr. 1867) in dem Erbrochenen von Hunden, welchen subcutan Chinin injicirt war, das Letztere nicht wiedergefunden. Hiernach mufste man annehmen, dafs Chininsalze nach subcutaner Injection nicht von der Magenschleimhaut secernirt würden. Unsere Experimente führen zu einem anderen Resultate.

4. Experiment.

Einen kleinen Affenpinscher von 2680 g. Körpergewicht, welcher bei normalem Verhalten 7 Herzactionen in 5 Secunden hatte, liefs ich einige Tage nur mit Pferdefleisch füttern und schliefslich 24 Stunden fasten. Nachdem ich gewifs sein konnte, dafs der Magen kein Futter enthielt, injicirte ich dem Thiere Morgens 9 Uhr 23 Minuten eine sehr grofse Dosis Chininum hydrochloricum in $2^1/_2$ % Lösung. Innerhalb 7 Minuten wurden 1,05 g. des Salzes an verschiedenen Körperstellen injicirt. Diese Injectionen waren 9 Uhr 30 Minuten beendigt. Gleich darauf zählte ich bei wiederholter Auscultation 18 Herzschläge in 5 Secunden. Um 9 Uhr 40 Minuten wurde der Magen zum ersten Male, wie in den vorhergehenden Versuchen, mit lauwarmem Wasser ausgespült und 15 Minuten später wiederholte ich diese Manipulation. Nach derselben zählte ich nur mehr 10 Herzactionen in 5 Secunden. Das Thier war bereits stark betäubt. Um 10 Uhr erfolgte der Tod. Da nach Bernatzik für Hunde die Dosis lethalis 0,12 g. pro Kilo Thier beträgt, kann der rasche Eintritt des Todes nicht überraschen. Denn weniger als ein halbes Gramm würde schon mehr als die tödtliche Gabe ausgemacht haben und das Thier hatte absichtlich zweimal so viel erhalten. Aus dem Cadaver entnahmen wir den doppelt unterbundenen Magen, wuschen ihn gut ab, eröffneten ihn über einer reinen Porzellanschale und spülten die Schleimhaut mit warmem Wasser gründlich ab. — Bei der kurzen Dauer der Vergiftung durften wir nicht erwarten, grofse Mengen von Chinin in den 3 Portionen Spülwasser anzutreffen. Wir vereinigten defshalb alle drei und engten die gesammte Flüssigkeit, welche sauer reagirte, auf dem Wasserbade etwa auf den 10. Theil ein, versetzten den Rückstand, nachdem er vollständig abgekühlt war, unter fleifsigem Umrühren mit Spiritus, bis keine weitere Trübung entstand und filtrirten nach 24stündigem Stehen. Filtrat und Waschspiritus wurden vereinigt und auf dem Wasserbade der Spiritus verjagt. Den Rückstand versetzten wir nach Kerner (l. c. pag. 231) mit einer concentrirten Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxydul bis kein Niederschlag mehr entstand und ein kleiner Ueberschufs des Fällungsmittels sich durch Schwarzfärbung eines Probetropfens mit

CO_3Na_2 zu erkennen gab. Den entstandenen Niederschlag filtrirten wir ab, wuschen ihn aus, vereinigten Filtrat und Waschwasser, befreiten die vereinigten Flüssigkeiten durch Schwefelwasserstoff von Quecksilber und filtrirten abermals. Einen Theil des so erhaltenen Filtrats brachten wir in eine zweckentsprechende Geifsler'sche Röhre, legten dieselbe in einen geeigneten Kasten, in welchem sie vom Tageslicht abgeschlossen beobachtet werden konnte und verbanden sie mit einem kleinen Ruhmkorff'schen Funkeninductor und diesen unter Einschaltung eines Stromunterbrechers mit zwei kleinen Grove'schen Elementen. Bei Schliefsung des Stromes trat in der Geifsler'schen Röhre sehr deutlich die characteristische Fluorescenz des Chininnitrats in Blau auf. Hiermit war die Anwesenheit von Chinin in dem Secret der Magenschleimhaut nachgewiesen.

Nun ist die beschriebene Prüfungsmethode auf Chinin von allen die empfindlichste und sicherste. Denn nach den exacten Versuchen von Dr. G. Kerner l. c. pag. 234 wird die Fluorescenz beim Chinin im Fluorescop noch in Lösungen von 1:2000000 bis 1:8000000 wahrgenommen. — In unserem Falle war gewifs nur sehr wenig Chinin in den Magen übergegangen. Der rasche Verlauf des Experiments liefs dies erwarten und der folgende Versuch bestätigte diese Annahme.

Um die Reaction auf Chinin anzustellen, welche Alexander Röper 1832 (London medic. Gazette 1832 pag. 320) zuerst angegeben hat und welche nach dem Vorgang von Brandes und Leber (Archiv d. Pharmac. XVI. 259) seit 1838 allgemein als Thalleiochin-Reaction angeführt wird, machten wir die gesammte von Quecksilber befreite Flüssigkeit nachträglich mit Liquor Ammon. caustici alkalisch und schüttelten sie im Scheidetrichter anhaltend und wiederholt mit frischen Mengen Chloroform, vereinigten die verschiedenen Chloroformquanta und verdunsteten dieselben mit äufserster Vorsicht. Den Rückstand lösten wir in frischem Chlorwasser und versetzten diese Lösung tropfenweise mit Ammoniak, erhielten aber keine Grünfärbung. Nach Kerner reicht diese älteste Probe mit Chlorwasser und Ammoniak vollständig aus zum directen Nachweis von 0,03 Milligr. Chinin in klarer, farbloser Flüssigkeit. Da uns nun diese durchaus characteristische Chininreaction im Stiche liefs, hatten wir jedenfalls nur sehr wenig Chinin gefunden und hielten es deshalb für nöthig, das Experiment unter Bedingungen zu wiederholen, welche eine länger dauernde Beobachtung der Chininausscheidung ermöglichten. Zu diesem Zweck mufsten wir kleine Gaben Chininsalz subcutan injiciren, immerhin aber doch noch so grofse, dafs wir hoffen durften, das Alcaloid aufser in den Harn

auch in das Magensecret übergehen zu sehen. Die tödtliche Dosis mufsten wir vermeiden, aber eine toxische hielten wir immerhin für nöthig.

5. Experiment.

Ein Hund von 7350 g. Gewicht, welcher 24 Stunden gefastet hat, erhält, nachdem die Herzaction gezählt (8—9 Schläge in 5 Secunden) 0,72 Chininum muriatic. in 3 pc. Lösung Morgens 10 Uhr 40—43 Min. an 4 verschiedenen Stellen unter die Rückenhaut gespritzt. Um 10 Uhr 45 Minuten werden 22 sehr laute, kräftige Herzschläge in 5 Secunden gezählt und 30 Respirationen in 15 Secunden; die Exspiration geschieht unter stofsweiser Contraction des Zwerchfells und der Bauchdecken. Um 10 Uhr 46 Minuten werden 18 und um 10 Uhr 55 Minuten 16—19 Herzactionen in 5 Secunden und 30—32 stürmische Respirationen in 15 Secunden gezählt. 10 Uhr 56 Minuten werden 160 Cc. warmes Wasser durch eine Schlundsonde in den Magen gespritzt, während einer Minute im Magen gelassen und dann durch die Schlundsonde wieder entleert. (I. Ausspülung). 11 Uhr 1 Minute hat der Hund 10—11 Herzactionen in 5 Secunden, 11 Uhr 19 Minuten werden 240 Cc. warmes Wasser in den Magen gespritzt und nach Verlauf einer Minute wieder entleert. (II. Ausspülung). Der Hund hat jetzt 12 Herzactionen in 5 Secunden. Die Respiration ist bald ruhig, bald stürmisch. Um 11 Uhr 37 Minuten werden wieder 240 Cc. warmes Wasser injicirt und nach Verlauf von 3 Minuten wieder entleert. (III. Ausspülung). Um 12 Uhr 4 Minuten werden 17 Herzactionen in 5 Secunden gezählt. Um 12 Uhr 26 Minuten wieder 240 Cc. warmes Wasser injicirt und um 12 Uhr 29 Minuten entleert. (IV. Ausspülung). Um 12 Uhr 47 Minuten bis 12 Uhr 50 Minuten V. Ausspülung, 15 Herzactionen in 5 Secunden. — Um 12 Uhr 54 Minuten werden 5 Anell'sche Spritzen à 0,18 Chinin hydrochloric. subcutan injicirt, im Ganzen also 0,90 g. Um 12 Uhr 58 Minuten werden 15 Herzactionen in 5 Secunden gezählt und um 1 Uhr 8 Minuten 14 in 5 Secunden. Gegen 1 Uhr 15 Minuten werden 240 Cc. warmes Wasser per Schlundsonde in den Magen gespritzt und 1 Uhr 18 Min. entleert. (VI. Ausspülung). Um 1 Uhr 26 Minuten läfst der Hund Urin, ein Theil desselben konnte in einem Becherglase aufgefangen werden. Um 1 Uhr 32 Minuten werden nochmals 240 Cc. warmes Wasser injicirt und 1 Uhr 35 Min. entleert. (VII. Ausspülung). Das Thier hat 13—14 Herzactionen in 5 Secunden und 4—5 Respirationen in 15 Secunden. Um 1 Uhr 45 Minuten werden nochmals 240 Cc. warmes Wasser injicirt und 1 Uhr 48 Minuten entleert. (VIII. Aus-

spülung). Ebenso findet von 1 Uhr 59 Minuten bis 2 Uhr 3 Minuten die IX. Ausspülung statt. Der Hund hat jetzt 10—11 Herzactionen in 5 Secunden. — Nun bleibt der Hund ruhig liegen bis Nachmittags 4 Uhr 32 Minuten. Zu dieser Zeit hat er 9—10 Herzactionen in 5 Secunden. Es wird der Magen zum X. Male wie vorher und gleich darauf zum XI. Male ebenso ausgespült. In der Voraussetzung, dafs die Dauer des Experimentes hinreichend ausgedehnt sei, spritzten wir jetzt dem Thiere eine sehr grofse, rasch tödtliche Dosis Chininsalz unter die Haut, nämlich 7 Spritzen à 0,18 Chininum hydrochloricum, im Ganzen also 1,26 g. Gleich darauf werden 9 Herzactionen in 5 Secunden und 6 Respirationen in 15 Secunden gezählt. Der Hund stirbt um 5 Uhr 30 Minuten. Die Section konnte erst 6 Uhr 45 Minuten gemacht werden. Der Magen wird doppelt unterbunden herausgenommen, von aufsen gut abgewaschen und dann eröffnet und mit warmem Wasser gründlich die etwas livide gefärbte Schleimhaut abgespült. (XII. Ausspülung). Die Harnblase enthielt nur etwa 20 Cc. klaren Harn, welcher mit dem vom Vormittag vereinigt wird.

Auspülung I bis incl. V werden vereinigt und nach Dragendorff's Methode auf Chinin untersucht. Zur Ausschüttelung wurde diesmal Aether benutzt. Der Rückstand mit 2 Tropfen 2 pc. Schwefelsäure und 2 Cc. Wasser aufgenommen, gibt eine sofort deutlich fluorescirende Lösung. Dieselbe mit frischem Chlorwasser versetzt, färbt sich auf tropfenweisen Zusatz von Liquor Ammon. caustici sofort schön grün und gibt dann einen grünen flockigen Niederschlag. Die Ausspülungsflüssigkeiten VI bis incl. IX ebenso behandelt, führen zu ganz demselben Resultat. Das Wasser, womit die Magenschleimhaut post mortem abgespült war, enthielt gleichfalls reichlich Chinin. Der Harn dagegen ergab nur schwache Chininreaction, was nicht überraschen kann, da der gröfste Theil des im Laufe des Experiments entleerte Harn verloren ging und post mortem nur sehr wenig Urin in der Blase vorgefunden wurde.

4. Strychninum nitricum.

Das von Pelletier und Caventon 1818 entdeckte Strychnin wird im Organismus höchst wahrscheinlich nicht zerstört und widersteht jedenfalls lange Zeit der Fäulnifs. Ranke (Virchows Archiv 1879 Bd. 5 S. 1—23) konnte es in Leichentheilen von Hunden, welche mit 0,1 g. Strychnin. nitric. vergiftet waren und ein Jahr lang vergraben gelegen hatten, noch durch den physiologischen Nachweis

constatiren. Bei Vergiftungen, welche nicht zu rasch zum Tode führen oder welche in Genesung übergehen, ist es im Harn aufzufinden. Hamilton konnte es im Harn eines Menschen nachweisen, der sich mit circa 0,25 g. Strychnin. nitric. vergiftet hatte und durch 7 Stunden lang fortgesetzte Inhalationen von Chloroform gerettet wurde. (New-York med. Record. 1867). Mac Adam fand es schon 9 Minuten nach der Vergiftung im Harn eines Hundes, noch ehe Vergiftungserscheinungen eintraten (Husemann, Pflanzenstoffe 1871 p. 393). Ob Strychnin auch in anderen Secreten erscheint, ist nicht erforscht. Nur Gay gibt an (Centralbl. f. med. Wissensch. 1867), es werde reichlich mit dem Speichel ausgeschieden.

6. Experiment.

Ein Hund von 14540 g. Gewicht, der 24 Stunden gefastet hatte, wird auf dem Operationsbrett mit einer Trachealkanüle versehen und so gelagert, dafs der aus dem Maul ausfliefsende Speichel in einer Glasschale sich ohne Verlust sammelte. Es wird dann Curare in wässeriger Lösung subcutan injicirt und mit beginnender Dyspnoe künstliche Respiration eingeleitet und während der ganzen Dauer des Experiments unterhalten. Vor der Injection des Curare hatte das Thier 9 Herzactionen in 5 Secunden. Nachdem die Curarewirkung eingetreten war, wurden 22 Herzactionen in 5 Secunden gezählt. Gegen 10 Uhr 20 Minuten werden 0,03 g. Strychninum nitricum in 0,5 pc. Lösung subcutan injicirt. Um 10 Uhr 30 Minuten wird der Magen mit warmem Wasser durch eine Schlundsonde, wie in den vorhergehenden Versuchen ausgespült. Um 10 Uhr 35 Minuten hat der Hund 15 Herzactionen in 5 Secunden. Um 10 Uhr 43 Minuten wird der Magen zum zweiten Male ausgespült. Um 10 Uhr 47 Minuten erhält das Thier nochmals 0,03 g. Strychninum nitricum und um 10 Uhr 55 Minuten wird der Magen zum 3. Male ausgespült. Um 11 Uhr erhält das Thier 0,06 g. Strychninum nitricum unter die Haut. Zu dieser Zeit werden 10 Herzactionen in 5 Secunden gezählt. Um 11 Uhr 15 Minuten wird der Magen zum 4. Male ausgespült, ebenso wieder um 11 Uhr 25 Minuten, um 11 Uhr 35 Minuten und 11 Uhr 45 Min. Es wurden immer noch 10 Herzactionen in 5 Secunden gezählt. Um 11 Uhr 55 Minuten wird die künstliche Respiration unterbrochen und nachdem der Tod eingetreten — die Herzaction konnte noch 6 Minuten nach Sistirung der Respiration gehört werden — wird der Magen herausgenommen und wie in den vorhergehenden Versuchen die Schleimhaut mit warmem Wasser gründlich abgespült. Sämmtliche Spülwasser

werden vereinigt. Die ganze Quantität reagirte sauer. Der während des Experiments reichlich ausgeflossene Speichel wurde gleichfalls gesammelt und nach Zusatz von etwas verdünnter Salzsäure mit einem grofsen Ueberschufs von Spiritus versetzt, gut umgerührt und 24 Stunden stehen gelassen. Die vereinigten Spülwasser wurden zunächst auf dem Wasserbade auf etwa den 10. Theil eingeengt und nach völliger Abkühlung mit Spiritus unter Umrühren versetzt bis keine Trübung mehr entstand und dann gleichfalls 24 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde filtrirt, das Filter gut mit Spiritus nachgewaschen und Filtrat und Waschspiritus vereinigt und auf dem Wasserbade nun der Spiritus verjagt. Den sauren Rückstand schüttelten wir mit einer Mischung aus gleichen Theilen Aether und Chloroform im Scheidetrichter anhaltend durch, zogen, nachdem eine vollkommene Trennung der beiden Flüssigkeitsschichten eingetreten war, das Chloroform ab, machten die wässerige Flüssigkeit mit Ammoniak alkalisch und schüttelten wiederum mit der Mischung aus Aether und Chloroform und zwar wiederholt mit frischen Mengen. In gleicher Weise wurde der Speichel behandelt. Die nach Verdunstung der Aether-Chloroform-Mischungen zurückgebliebenen Reste gaben die bekannte von Sonnenschein angegebene Ceroxydreaction nicht.

Bei der Section war die Blase leer, Harn konnte deshalb nicht untersucht werden. In der Leber und in der Lunge wurde Strychnin gefunden.

Dieses negative Resultat war um so überraschender, als Gay (Centralbl. f. d. med. Wissenschaften 1867 Nro. 4 vom 26. Februar) im Speichel reichlich Strychnin gefunden hatte. Wir sahen uns deshalb genöthigt, das Experiment in der Weise zu wiederholen, dafs das Thier längere Zeit am Leben blieb und die Elimination des Strychnins zu Stande kommen konnte.

7. Experiment.

Ein Hund von 8,5 Kilo wird in der Rückenlage befestigt und mit einer Trachealkanüle versehen. Das unruhige Thier hat 19 Herzactionen in 5 Secunden und athmet sehr rasch und laut hörbar (keuchend). Es wird am Halse der Oesophagus aufgesucht, eröffnet und durch die Incision eine Schlundsonde in den Magen eingelegt und mit einer Ligatur befestigt. Darauf wird eine knieförmig gebogene Glasröhre dicht an der Schlundsonde, aber so in den Oesophagus eingebunden, dafs der verschluckte Speichel durch die Röhre in eine Glasschale ab-

fliefsen kann. Der Hund ist aufserdem so gelagert, dafs der Speichel vorzugsweise aus dem Maule direct ausfliefst. Nach diesen Vorbereitungen wird eine frisch bereitete wässerige Lösung von Curare subcutan injicirt und nachdem vollständige Lähmung der willkürlichen Muskeln resp. der peripherischen Enden der motorischen Nerven eingetreten ist, der Hund künstlich respirirt. Um 10 Uhr 59 Minuten hat der Hund 20 –22 Herzactionen in 5 Secunden. Nun werden 6 Cc. einer einprocentigen Lösung von Strichninum nitricum subcutan injicirt. Danach ist die Herzaction noch während einigen Minuten beschleunigt bis zu 24 in 5 Secunden, aber schon um 11 Uhr 5 Minuten zählt man nur 10 12 Herzactionen in 5 Secunden. Um 11 Uhr 19 Min. wird die erste Ausspülung vorgenommen. Um 11 Uhr 37 Minuten die zweite und um 11 Uhr 53 Minuten die dritte Ausspülung. Der Hund hat jetzt 8—10 Herzactionen in 5 Secunden. Um 12 Uhr erhält er subcutan 2 Cc. einer 2 pc. Lösung von Pilocarpinum muriaticum. Eine viertel Stunde später wird der Magen zum 4. Male ausgespült. Es wurden jetzt 8 Herzactionen in 5 Secunden gezählt. Um 12 Uhr 40 Minuten wird der Magen zum 5. Male ausgespült. Das Spülwasser enthält bei der Entleerung reichlich Galle. Um 1 Uhr werden nochmals 6 Cc. der Strychninlösung subcutan injicirt. Nach etwa 20 Min. wird der Magen wieder ausgespült. Da auch diesmal das Wasser durch Galle gelbgrün gefärbt ist, wird das Experiment aufgegeben und der Hund durch Sistirung der künstlichen Respiration getödtet. Aus der Leiche wird der Magen, nachdem derselbe doppelt unterbunden worden war, herausgenommen, von Aufsen gut abgewaschen, dann eröffnet und die Schleimhaut mit warmem Wasser gründlich abgespült. Während der Dauer des Versuchs war reichlich Speichel aus dem Maul gelaufen und gesammelt worden. Ich darf aber nicht verschweigen, dafs bei einer Magenauspülung einige Cc. des Spülwassers aus Versehen in die Speichelschale gerathen sind.

Zur Untersuchung auf Strychnin wurden die Flüssigkeiten der I. bis IV. Ausspülung vereinigt und nach Dragendorff auf Strychnin untersucht. Die Reaction mit Schwefelsäure und Ferricyankalium, sowie die mit Schwefelsäure und Ceroxyd gelangen beide ganz brillant. Das gleiche Resultat lieferte die Untersuchung des Speichels. In den Flüssigkeiten der IV. und V. Ausspülung, welche Galle beigemengt enthielten, gelang der Nachweis des Strychnins nur mit der von Sonnenschein angegebenen Ceroxydreaction, während die Probe mit Ferricyankalium, sowie die Otto'sche Probe mit Kaliumchromat im Stiche liefsen.

8. Experiment.

Ein Hund von 12350 g. Gewicht, welcher 24 Stunden gefastet hat und 7—8 Herzactionen in 5 Secunden zeigt, wird wie im 7. Experiment vorbereitet, dann durch Curare gelähmt und künstlich respirirt. Es werden dabei 6—7, bisweilen auch nur 5 Herzactionen in 5 Secunden gezählt. Um 10 Uhr 11 Minuten werden 0,12 g. Strychninnitrat an verschiedenen Stellen subcutan injicirt. Bald darauf wird die Herzaction sehr beschleunigt und sehr kräftig. Es werden 14, dann 20, endlich 24 Herzactionen in 5 Secunden gezählt. Weil sich leichte Muskelzuckungen einstellen, wird noch etwas Curare subcutan injicirt. Danach nimmt die Energie der Herzaction sehr ab. Um 10 Uhr 25 Minuten ist die Herzaction sehr undeutlich zu hören. Gezählt werden 15 Herzactionen in 5 Secunden. Um halb 11 Uhr wird der Magen zum ersten Male ausgespült, nach 16 Minuten zum zweiten und nach 20 Minuten zum dritten Male. 7 Minuten später steht das Herz still. Eine halbe Stunde später wird der Magen herausgenommen und wie im 7. Experiment behandelt. In den bei Lebzeiten des Thieres gewonnenen und vereinigten Spülwässern, sowie in dem post mortem gesammelten Spülwasser wird Strychnin gefunden. Die sehr geringe Menge Speichel, welche der Hund während des Versuchs (diesmal ohne Anwendung von Pilocarpinum) secernirt hat, enthielt gleichfalls Strychnin.

5. Acid. salicylicum.

An die Experimente mit Alcaloidsalzen haben wir zunächst Versuche mit Natriumsalicylat angereiht. Dieses Salz wählten wir, weil die Säure sich leicht nachweisen läfst, hinsichtlich ihrer Elimination schon eingehend untersucht ist und weil dieselbe, wenn sie in gröfseren Dosen angewendet wird, den Blutdruck herabzusetzen vermag.

Die intern oder subcutan dem Organismus beigebrachte Salicylsäure oder ihr Natriumsalz wird hauptsächlich mit dem Harn eliminirt, wie durch zahlreiche Untersuchungen und Beobachtungen der verschiedensten Autoren sicher gestellt ist. Zum Theil erscheint die Salicylsäure in Gestalt der Salicylursäure im Urin, wie zuerst Bertagnini dargethan und andere bestätigt haben. Im Speichel ist die subcutan injicirte Säure resp. ihr Natriumsalz von Bufs, Levy und Marmé und Andern aufgefunden. Auch im Schweifs wiesen die genannten drei Autoren die Säure nach. In den Sputis resp. dem Secret der Bronchial-

schleimhaut trafen sie Bufs und Marmé. Der Letztere, sowie Levy constatirten ihren Uebergang in die Thränen. In der Milch säugender Ziegen und im Harn saugender Jungen fand sie nach subcutaner Injection Marmé 1878 (Nachrichten der Königl. Gesellschaft der Wissenschaften S. 123) und im folgenden Jahre 1879 Pauli in der Milch von Wöchnerinnen und im Harn ihrer Kinder. Dafs die Darmschleimhaut die Säure oder ihr Salz nach subcutaner Injection secernirt, bewies Marmé l. c. S. 130. Wie sich die Magenschleimhaut in dieser Hinsicht verhält, darüber ist uns keine Angabe bekannt geworden.

9. Experiment.

Ein kleiner Pudel von 5600 g. Körgergewicht wird in Rückenlage befestigt und mit einer Trachealkanüle versehen. Da die Salicylsäure leicht in den Speichel übergeht, mufsten wir uns davor schützen, dafs dieser letztere nicht in den Magen gelangte. Wir führten deshalb die Schlundsonde nicht per os ein, sondern verfuhren wie im Experiment 7. Nachdem der Hund so vorbereitet war, erhielt derselbe in wässeriger Lösung in das Unterhautbindegewebe 1,2 g. Natriumsalicylat. Zehn Minuten später wird der Magen durch die Schlundsonde zum ersten Mal wie in den früheren Versuchen ausgespült und diese Ausspülung wird in Pausen von 10—15 Minuten während der folgenden zwei Stunden wiederholt. Dann wird der Hund durch Chloroforminhalation getödtet, der Magen herausgenommen und die Schleimhaut mit warmem Wasser gründlich abgespült.

Der Uebergang der Salicylsäure in die einzeln untersuchten Quanta der verschiedenen Ausspülungsflüssigkeiten gelang nicht direct durch Zusatz von verdünntem Liqu. ferri sesquichlorati. Wir mufsten die eingeengten einzelnen Portionen, nachdem wir durch Säurezusatz die Säure des Salicylats freigemacht hatten, mit Aether ausschütteln und erhielten dann allerdings in dem Aetherrückstand sofort die brillanteste tiefblaue Farbe.

Es ist somit sicher gestellt, dafs selbst bei subcutaner Anwendung von nicht tödlichen Dosen Salicylsäure in den Magen abgeschieden wird. Wir hielten es nicht für nothwendig, das Experiment mit gröfseren Gaben des Salicylats zu wiederholen, da dessen Resultat vorauszusehen war und weil aufserdem Blanchier und Bochefontoéne Compt. rend. 87. 18. p. 657 den Uebergang der Salicylsäure in den Magen nach Injection des Natriumsalzes in eine Vene schon im Jahre 1878 mitgetheilt haben.

Von der Prüfung weiterer organischer Verbindungen habe ich leider aus Mangel an Zeit absehen müssen. Dagegen habe ich noch einige Arzneimittel und Gifte aus dem Mineralreiche in gleicher Weise, wie die Arzneimittel aus dem Pflanzenreiche und wie die Salicylsäure untersucht.

6. Sublimat.

Die Art und Weise, in welcher die Ausscheidung des dem Organismus einverleibten Quecksilber erfolgt, ist seit langer Zeit der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Chemiker ersten Ranges sind dabei betheiligt. Nach den chemisch physiologischen Untersuchungen von Voit über die Aufnahme des Quecksilbers und seiner Verbindungen im Körper haben die Coryphaen der Chemie Wöhler, Mitscherlich und Liebig den Harn von Individuen, welche mit Quecksilber längere Zeit in Form der Schmierkur behandelt worden waren, vergeblich auf Quecksilber untersucht. Dagegen hat Cantu in 30 Kilo Harn von Syphilitischen und ebenso Buchner Repertor. f. Pharm. 1839 XV S. 108 im Harn einer Luetischen, welche bis zur Salivation graue Salbe eingerieben hatte, Quecksilber gefunden. Ebenso haben Kletzniski (Wiener med. Wochenschrift 1857), Waller 1859 (Prager Vierteljahrschrift Band III) und Schneider 1860 Sitzungsb. d. k. Akad. in Wien) das Metall im Harn nachgewiesen. Hamburger fand Hg nicht nur nach der Inunctionscur, sondern auch nach Application von Quecksilbersalbe in Form von Suppositorien im Harn wieder. Das nach subcutaner Einführung von Sublimat das Metall im Harn auftritt, hat zunächst Lewin 1869 („Die Behandlung der Syphilis mit subcutaner Sublimatinjectionen"), Bamberger 1876 („Ueber hypodermatische Anwendung von löslichem Quecksilberalbuminat", Wiener med. Wochenschrift № 11) und viele andere aufser Zweifel gestellt. Baysson 1872 im Journ. de l'anatomie et de la physiologie VIII S. 500 konnte innerlich genommenes Hydrargyrum bichloratum schon nach 24 Stunden im Harn constatiren.

Als zweites Eliminationsorgan wird der Darmcanal betrachtet. Nach äufserlicher Einreibung von grauer Quecksilbersalbe traf Overbeck (Merkur und Syphilis Berlin 1861 S. 50) Quecksilber in solcher Menge in den Faeces, dafs er das Metall chemisch identificiren konnte. Saikowsky fand bei Kaninchen und Hunden, welchen er Sublimat subcutan einspritzte, Quecksilber in den Darmexcretionen und im Speichel. Dieser dritte Weg der Ausscheidung, die Elimination durch

den Speichel, ist vielseitig behauptet und ebenso oft bestritten worden. Auf der einen Seite haben Buchners l. c., Gmelin (Poggendorff's Annal. B. 41 1837 S. 438), Lehmann (Lehrb. d. physiol. Chemie Bd. II 1850 S. 23), Kletzniski 1858 (Wiener med. Wochenschrift S. 901) Kufsmaul 1861 (Untersuchungen über den constitutionellen Mercurialismus), Mosler 1876 (Berl. klin. Wochenschrift), Axenfeld 1870 Gaz. des Hôpitaux das Quecksilber nach äufserlichem und innerlichem Gebrauch im Speichel nachgewiesen, während im Gegensatz dazu auf der andern Seite Wright, Bostock, Devergie, Warnecke, Schneider und Overbeck kein Quecksilber im Speichel finden konnten. O. Schmidt kommt in seiner Inauguraldissertation Dorpat 1879 zu dem Resultat, dafs die Speicheldrüsen als Eliminationsorgane bei Menschen und Thieren entschieden für dieses Metall eine untergeordnete Rolle spielen und dafs das Quecksilber hauptsächlich durch den Darmkanal und die Nieren ausgeschieden werden.

10. Experiment.

Ein Hund von 7180 g. Körpergewicht, welcher 24 Stunden gefastet hatte, wird in der Rückenlage befestigt, mit einer Trachealkanüle versehen, und des Weitern wie im Experiment 7 operirt. Nach diesen Vorbereitungen wird von einer Lösung, welche in 100 Cc. 2,5 g. Sublimat und 25,0 g. Kochsalz enthält, so viel subcutan injicirt, dafs das Thier im Ganzen 1.05 Quecksilberchlorid erhält. Zehn Minuten nach der Einspritzung der Quecksilberchloridchlornatriumlösung wird der Magen durch die Schlundsonde zum ersten Mal ausgespült und diese Ausspülung wird in Pausen von 10—15 Minuten noch 9 Mal wiederholt. Nach der 10. Ausspülung wird der Hund zu Tode chloroformirt. In der Leiche wird der Magen doppelt unterbunden, herausgenommen, von aufsen sorgfältig abgewaschen, dann eröffnet und die Schleimhaut des ganz leeren Magens mit warmem Wasser gründlich abgespült. Diese Flüssigkeit wird mit jener der 10 Ausspülungen vereinigt und auf Quecksilber untersucht.

Die nach Zerstörung der organischen Bestandtheile durch Salzsäure und chlorsaures Kalium erhaltene Flüssigkeit unterwarfen wir der Electrolyse und verfuhren des Weiteren nach der bekannten Methode von Schneider und erhielten in exquisiter Weise Quecksilberjodid.

Wie Sublimat nach subcutaner Injection in den Magen gelangt, so dürfte es auch der Fall sein nach äufserlicher Application von Sublimatsalbe und äufserer Einreibung von Sublimatlösung besonders dann, wenn die Epidermis an den eingeriebenen Stellen nicht unver-

letzt ist. Es erklärt sich aus diesem Uebertritt des Quecksilberpräparates in den Magen das Erbrechen, das nach externer Application gröfserer Mengen rasch zu Stande kommt. Exquisite Beispiele liefern die beiden von Dr. Andereck und Dr. Hamburger veröffentlichten Fälle (Vierteljahrschr. für gerichtliche und öffentliche Medicin 1864 S. 181). Zwei Dienstmädchen, welche an Scabies litten, wurden von einem Bader am ganzen Körper und besonders an den afficirten Stellen eines Abends mit Sublimatsalbe eingerieben. Aufser dem sofort auftretenden, lebhaft brennenden Schmerz trat schon in der Nacht wiederholt Erbrechen und später auch Durchfall ein. Beide Patientinnen gingen an Gastroenteritis toxica zu Grunde. Einen ähnlichen Fall berichtet E. Vidal in Gazette des Hôpitaux 1864, wo Sublimatlösung irrthümlich statt eines Liniments eingerieben worden war und auch wenige Stunden später sich Erbrechen wiederholt einstellte. Dieser letztere Fall findet sich auch A. Tardieu's Etude sur l'empoissonnement Paris 1867 S. 605 mitgetheilt.

7. Jodnatrium.

Bekanntlich hat E. Rose l. c. den Magen als hauptsächliches Ausscheidungsorgan für das Jod erklärt. Diese seine Ansicht stützt derselbe auf die genaue Beobachtung zweier Fälle, in welchen Jod resp. Jodkalium in grofser Menge in Cystovarien injicirt worden war und das eine Mal schwere Vergiftung, das andere Mal sogar den Tod herbeiführte. Was die Kranken erbrachen, enthielt Jod in reichlicher Menge. Böhm und Berg l. c. haben Jodnatrium und Jod-Jodnatrium Hunden in eine Vene dorsalis pedis injicirt und danach gleichfalls Erbrechen beobachtet. In dem vorsichtig gesammelten Erbrochenen fanden sie nur sehr wenig Jod, die gröfsere Menge im Harn. Sie wollen deshalb das Jod im Erbrochenen nicht ohne Weiteres als von der Magenschleimhaut secernirt betrachtet wissen, sondern halten es im höchsten Grade wahrscheinlich, dafs das Erbrochene fast nur verschluckter Speichel war, der immer Jod enthielt. Es läfst sich aber immer Jod auch dann im Magen nachweisen, wenn man das Verschlucken des Speichels verhindert.

II. Experiment.

Ein schwarzer Pudel von 9310 g. Gewicht, welcher 24 Stunden gefastet hatte, wurde ganz so wie das Thier im Experiment 7 vorbereitet. Dann spritzten wir 1,0 Jodnatrium in 4 pc. Lösung unter die Haut. Zehn

Minuten nachher wurde der Magen zum ersten Male und nach weiteren 10 Minuten zum zweiten Male ausgespült. Eine halbe Stunde später wurde der Hund mittelst Chloroform getödtet, der Magen unter früher angegebenen Cautelen herausgenommen und die Schleimhaut desselben mit warmem Wasser ausgespült. Der während des Versuchs gesammelte Speichel wurde gleichfalls untersucht. Der Letztere sowohl, wie die drei Ausspülungsflüssigkeiten einzeln untersucht, färbten nach Zusatz von rauchender Salpetersäure frisch gekochten Stärkekleister allerdings erst ganz allmälig blau. Hier war also schon 10 Minuten nach der subcutanen Injection Jod in den Magen secernirt.

Penzoldt und Faber haben in der berliner klin. Wochenschrift 1882 № 21 einen Versuch beschrieben, in welchem sie den Beweis führen, dafs beim Menschen Jod von der Magenschleimhaut secernirt wird, wenn 0,5 g. Jodkalium per Clysma beigebracht ist. Schon 15—20 Minuten nach der Einspritzung ins Rectum, enthielt das Wasser, mit welchem der Magen ausgespült war, Jod. Es ist hier freilich nicht so absolut sicher, dafs der Patient keinen Speichel verschluckt hat, obgleich eine Schlundsonde per os eingeführt war.

In den von Rose mitgetheilten Fällen waren sehr grofse Dosen von Jod-Jodkalium injicirt worden. Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, dafs dabei das Kalium einen wesentlichen Einfluſs ausgeübt hat. Dieses Alkali setzt, wie durch die Versuche von Blacke, Grandeau, Podcopäw, Guttmann und Andere zur Genüge bekannt ist, den Blutdruck stark herab, wenn es in verhältnifsmäfsig kleinen Gaben in die Blutbahn gelangt. Der verstorbene Traube fand, dafs 0,3 g. Kaliumnitrat, in die Vene jugularis injicirt, einen grofsen Hund in wenigen Minuten unter steilem Abfall des Blutdrucks tödtet. Injicirt man kleinere, nicht rasch tödtliche Gaben, so sinkt der Blutdruck allmäliger. Unter dem Einfluſs dieser geringeren Spannung im Gefäfssystem werden höchst wahrscheinlich die nach subcutaner Injection ins Blut aufgenommenen Gifte und Medicamente reichlicher in den Magen secernirt. Es war deshalb zu erwarten, dafs eine Substanz, die ohne normaler Bestandtheil des Organismus zu sein, ähnlich wie Kalium wirkt, nach subcutaner Injection oder Infusion in die Blutbahn reichlich im Magen auftreten werde. Als solche Substanz durften wir nach den Versuchen, die A. Hesse (Göttinger Dissertation vom Jahre 1876) unter Th. Husemann's Leitung an Fröschen, Kaninchen und Tauben angestellt hat, das Chlorlithium ansehen. Da mit demselben bislang noch keine Blutdruckversuche angestellt sind, haben wir den Blutdruck gleichfalls controlirt.

8. Chlorlithium.

12. Experiment.

Ein Hund von 7104 g. Gewicht, welcher 24 Stunden gefastet hatte, wird wie im Experiment 7 vorbereitet und ausserdem die art. cruralis mit einem Quecksilbermanometer verbunden. Das Thier hat 8 Herzactionen in 5 Secunden und 4 Respirationen in 15 Secunden und einen mittleren Blutdruck von 180—200 mm. Es werden um 10 Uhr 2,22 g. Chlorlithium entsprechend 0,36 Lithium subcutan injicirt und 10 Minuten später der Magen zum ersten Male ausgespült. Diese Ausspülungen werden dann in Zwischenräumen von 10—15 Min. noch 8 Mal wiederholt. Während der ganzen Zeit sinkt das Blut nur einmal ganz vorübergehend während 4 Minuten, in der Zeit von 10 Uhr 25 Min. bis 10 Uhr 29 Min., um etwa 10 mm in der ganzen übrigen Zeit bis 11 Uhr 48 Min. hält sich der Blutdruck stets über der Ursprungshöhe. Um 11 Uhr 48 tritt Erbrechen ein, welches sich wiederholt. Das Thier wird deshalb mittelst Chloroform getödtet. Nach dem Tode wird der Magen ausgespült wie in den früheren Experimenten. Die vereinigten Spülwasser wurden auf Lithium untersucht. Es findet sich aber nur sehr wenig, so dafs die rothe Farbe des Spectrums nur mit Hülfe von Cobaltgläsern gesehen werden kann.

Die Methode des Nachweises war folgende. Die sauren Spülwasser wurden eingeengt, dann mit Alcohol aufgenommen, filtrirt, vom Filtrat der Alcohol abdestillirt und der Rückstand im Platintiegel schwach geglüht. Die Asche mit etwas Salzsäure ins Oehr des Platindrahts gebracht und im Spectralapparat untersucht. Wir haben wegen des ungenügenden Resultates noch zwei Experimente mit Lithium angestellt.

13. Experiment.

Kaninchen von 3100 g. Gewicht, welches 16 Herzactionen in 5 Secunden hat, wird in einen Kasten gesetzt, in welchem dasselbe seinen Kopf so halten mufs, dafs aller ausfliefsende Speichel in eine Glasschale läuft. Dann wird 0,02 g. Pilocarpin. hydrochloricum subcutan injicirt und nachdem der Speichelflufs $2^1/_2$ Minuten später sich eingestellt hat, wird 0,5 Lithium chloratum subcutan eingespritzt. Der reichlich gesammelte Speichel, 30,0 g. wird auf Lithium mit Erfolg untersucht.

14. Experiment.

Hund von 4980 g. Körpergewicht, welcher 24 Stunden gefastet hat, wird in Rückenlage befestigt, mit einer Trachealkanüle versehen und durch eine seitlich in den Oesophagus gemachte Incision eine Schlundsonde eingelegt. In die Vena jugularis wird eine Injectionscanüle eingebunden und die Arteria cruralis sinistra mit einem Quecksilbermanometer verbunden. Das Thier hat 8 Herzactionen in 5 Secunden und einen Blutdruck von 140—160 mm. Zunächst wird mit einem Zwischenraume von 5 Minuten je ein Cc. einer 1 pc. Curarelösung in die Vena jugularis injicirt und nachdem die Lähmung sich eingestellt hat, künstlich respirirt. Dabei sinkt zunächst der Blutdruck stark, hebt sich aber allmälig wieder zur normalen Höhe. Nun wird um 12 Uhr 52 Min. 1 Cc. einer Lithiumlösung in die Vena injicirt, welche im Cc. 0,05 Lithium enthält; um

Zeit:	Herzaction: in 5 Secunden	Blutdruck:	
12 Uhr 52	8	170—180	
12 „ 52,5	—	160—140	
12 „ 53	—	120—130	
12 „ 53,5	—	130—140	
12 „ 54	—	150—160	
12 „ 54,5	8—9	160—176	
		160—140	Es werden 2 Cc. Lithiumlösung injicirt.
12 „ 55	—	120—106	
12 „ 55,5	8	100—120	
12 „ 56	8	120—140	
12 „ 56,5	—	140—160	
12 „ 57	8—9	160—180	
12 „ 57,5	—	180—200	2 Cc. Lithiumlösung.
12 „ 58	—	160—140	
12 „ 58,5	—	120—140	
		150	
		180	
		160—180	
12 „ 59	10—11	160	
		150	
		120	
		110	
		100	

Zeit:	Herzaction: in 5 Secunden	Blutdruck:	
12 Uhr 59,5	—	96—70	
		60—40	
		40—60	
		70—100	
1 „ —	—	90—100	Magenausspülung.
1 „ 1,5	—	100—110	
1 „ 2	9	120—130	
1 „ 2,5	—	130—140	
1 „ 3	—		2 Cc. einer Lösung von Chlorkalium, welche in 100 Cc. 5,0 Kalium enthält.
		40—30	
		20	
1 „ 3,5	—	20	
1 „ 4		20	
1 „ 4,5		Herzstillstand.	

Post mortem wird der Magen doppelt unterbunden, herausgenommen, gut abgewaschen, eröffnet und die Schleimhaut mit warmem Wasser abgespült.

Die Untersuchung ergibt Lithium in beiden Spülwässern, und nach der Deutlichkeit, mit welcher die rothe Flamme auftrat, mufs relativ viel Lithium vorhanden gewesen sein.

Aus den im Vorstehenden ausführlich mitgetheilten Versuchen entnehmen wir die folgenden Ergebnisse.

Die löslichen Salze des Morphin, Atropin, Chinin und Strychnin werden nach subcutaner Injection zum Theil von der Magenschleimhaut in den Magen secernirt und sind in dem Wasser, womit der Magen ausgespült wird, chemisch und zum Theil auch physiologisch nachweisbar. Die Elimination der Alcaloide in den Magen beginnt, wenn grofse, toxische Gaben subcutan beigebracht werden, etwa 10 bis 20 Minuten nach der Application und erfolgt bis zum Tode. Wird der Magen vom Beginn der Vergiftung bis zum exitus lethalis alle 15—20 Minuten ausgespült, so läfst sich die betreffende Pflanzenbase in den einzelnen Spülwasserquanta constatiren und auch post mortem im Magen nachweisen.

Ganz dasselbe gilt von dem Natriumsalicylat und von Quecksilberchlorid und Chlorlithium, während Jodnatrium nur spärlich im

Magen auftritt. Ob bei subcutaner Injection kleiner Gaben auch Spuren im Magen erscheinen, läfst sich experimentell nicht immer controliren.

Die Injection grofser Dosen der genannten Substanzen geht, wie zahlreiche ältere Versuche lehren, Hand in Hand mit einer Abnahme des Blutdrucks und Verlangsamung der Pulsfrequenz. Von Morphin ist diese Wirkung unter Anderen von Binz (deutsche med. Wochenschrift 1879 № 48 u. 49) für Hunde und Katzen experimentell erbracht. Atropinsalze beschleunigen zwar in kleinen Dosen durch Lähmung des N. vagus die Herzaction, grofse toxische Dosen führen aber im Gegentheil zur Erweiterung der kleinen Körpergefäfse durch verringerte Erregbarkeit des Gefäfsnervencentrums, zur Verlangsamung der Pulsfrequenz, durch verringerte Erregbarkeit der automatischen Herzganglien und zum Absinken des Blutdrucks, wozu besonders auch eine verringerte Erregbarkeit der Herzmuskelsubstanz nach den Untersuchungen von Bezold und Blöbaum 1867 beiträgt. P. Lewitzky erkannte bei seinen Versuchen über den Einfluſs des schwefelsauren Chinin auf die Temperatur und die Blutcirculation (Virchows Archiv 47 S. 352—367) daſs gröfsere Dosen Chinin den Blutdruck herabsetzen und diese Beobachtung ist vielseitig bestätigt worden. Strychninum nitricum erregt, wie zuerst S. Mayer (Wiener Sitzgsb. 1871 Bd. 64) kennen lehrte, sehr stark das vasomotorische Centrum, ganz abgesehen von der Einwirkung auf das Rückenmark. Es wird dadurch der Blutdruck enorm gesteigert. Grofse Dosen führen aber bald zum Gegentheil, vorausgesetzt, daſs der Tod nicht vorher eintritt oder daſs derselbe durch künstliche Respiration und Curare längere Zeit zurückgehalten wird. Natriumsalicylat bedingt gleichfalls eine Herabsetzung des Blutdrucks und eine Verminderung der Schlagfolge des Herzens, wenn gröfsere Dosen in die Blutbahn gelangen, wie der verstorbene H. Köhler in seinen Experimenten zur Pharmacodynamik der Salicylsäurepräparate (Separatabdruck der deutsch. Zeitschr. f. pract. Medicin) gefunden hat. Die Einwirkung des Sublimat auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz hat v. Mering eingehend studiert (Archiv f. exp. Pathol. und Pharm. 1881 Bd. 13 Seite 86 — 112). In allen reinen Versuchen machte sich eine bedeutende Abnahme des Blutdrucks geltend. Dies Sinken des Blutdrucks ist bedingt theils durch eine Abschwächung der Herzthätigkeit, theils durch eine Gefäfslähmung. Auch die Frequenz nimmt allmälig ab, wenn sie auch längere Zeit unverändert dieselbe bleibt. Dem Jod kommt nach den Mittheilungen von R. Böhm (Archiv f. exp. Path. und

Pharm. 1875 Bd. V S. 349) kein wesentlicher Einfluſs auf die Blutgefäſse resp. den Blutdruck zu. In den Fällen, welche E. Rose veröffentlicht hat, spielte jedenfalls auch das an Jod gebundene Kalium eine Rolle. Vielleicht sind auch die Symptome, welche Rose auf einen Arterienkrampf zurückführt, nicht durch Jod, sondern, wie Böhm l. c. meint, durch irgend eine andere Ursache bedingt. In unserem Versuche hatten wir Jodnatrium angewendet; es konnte dadurch kein wesentlicher Einfluſs auf den Blutdruck veranlasst werden und erklärt es sich auch, daſs die Reaction auf Jod nur eben deutlich ausfiel. Das Verhalten des Lithium zu den Organen der Circulation bezeichnet A. Hesse als eine specifische auf das Herz, wodurch Abnahme der Pulsfrequenz bis zur Lähmung des Herzens herbeigeführt wird. Bestimmungen des Blutdrucks hat Hesse nicht angestellt. In unserem Versuche (Exp. 14) ist ersichtlich, daſs 0,3 Lithium chloratum bei einem Hunde von 4,98 Kilo den Blutdruck vorübergehend zum Sinken bringt und die wiederholte Injection derselben Dosis den Blutdruck, nachdem er zur Norm gestiegen, wieder herabdrückt, wenn auch lange nicht so energisch, wie eine entsprechende Dosis Chlorkalium. Aus unserem Versuche 13 geht aufserdem hervor, daſs Lithium nach subcutaner Injection zum Theil durch den Speichel eliminirt wird.

Aus den citirten Versuchen anderer Autoren, welche den Blutdruck und die Pulsfrequenz bei Application der Substanzen verfolgt haben, welche ich hinsichtlich ihres Uebergangs in den Magen nach subcutaner Injection untersucht habe, scheint mir, wenn ich dieselben mit meinen Resultaten zusammenhalte, hervorzugehen, daſs die Elimination durch die Magenschleimhaut besonders dann reichlicher zu Stande kommt, wenn Arzneimittel oder Gifte in Dosen ins Blut gelangen, welche eine Verlangsamung der Circulation und eine geringere Spanung im Gefäſssystem zur Folge haben.

Der rasche Uebertritt von Morphin in den Magen nach subcutaner Injection gröſserer Dosen des Salzes gibt eine Erklärung erstens für den Appetitmangel bei Morphinisten und zweitens zum Theil auch dafür, daſs bei Morphinisten bisweilen weniger Morphin durch den Harn als durch die Darmentleerungen eliminirt und daſs bei Vergiftungen durch Morphin vom subcutanen Bindegewebe aus in der Leber weniger Morphin gefunden wird, als bei Vergiftung vom Magen aus. Die Elimination von Atropin durch die Magenschleimhaut bei unterdrückter Speichel- und Schweiſssecretion hat zunächst keine practische Bedeutung. Ebensowenig dürfte dieser Weg der Ausscheidung bei der therapeutischen Anwendung des Strychnin in Frage kommen, da

subcutan immer nur sehr geringe Dosen zur Wirkung gelangen. Hinsichtlich der subcutanen Anwendung von Chinin, die in neuerer Zeit vielfach empfohlen wird, dürfte der Uebergang von kleinen Quantitäten des Alcaloids in den Magen vielleicht ganz günstig nach Art der Medic. amara auf die Digestion einwirken.

Natrium salicylicum wird unseres Wissens nicht häufig subcutan angewendet. Die Gefahren, welche die äufsere Anwendung des Sublimats für Magen und Darm bei unvorsichtiger Dosirung zur Folge hat, sind von uns schon im Anschlufs an drei bekannte tödtliche Vergiftungsfälle erörtert. Dafs sich der Uebergang von Quecksilberpräparaten in den Magen experimentell zur Würdigung ihres therapeutischen Werthes verwenden lässt, wird eine demnächst erscheinende Arbeit aus dem hiesigen pharmacologischen Institut darthun. Die Einwirkung des Lithium auf Magen und Darm zu verfolgen, mufste ich aus Mangel an Zeit gleichfalls Anderen überlassen.